

表4 切除不能胆道癌に対する全身化学療法の無作為比較試験

|                                  | N<br>(Pancreas/GB/BD) | Median PFS<br>(month) | Median OS<br>(month)<br>GB/BD | P-value         | Author    | Year                |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------|-----------|---------------------|
| 1) Oral 5FU                      | 30 (0/18/12)          | —                     | 4.9/6.1                       | NS              | Falkson   | 1984 <sup>8)</sup>  |
| 2) Oral 5FU/Stz                  | 26 (0/16/10)          | —                     | 3.3/2.8                       |                 |           |                     |
| 3) Oral 5FU/MeCCNU               | 31 (0/19/12)          | —                     | 2.3/1.9                       |                 |           |                     |
| 1) Modified FAM                  | 35 (17/10/8)          | 3.1                   | 6.2                           | 0.67            | Takada    | 1994 <sup>9)</sup>  |
| 2) 5FU                           | 36 (18/10/8)          | 2.5                   | 6.1                           |                 |           |                     |
| 1) 5FU/LV or<br>5FU/LV/etoposide | 47 (P29/B18)          | —                     | 6.0                           | <0.01<br>(0.1*) | Glimelius | 1996 <sup>2)</sup>  |
| 2) Best supportive care          | 43 (P24/B19)          | —                     | 2.5                           |                 |           |                     |
| 1) Modified FAM                  | 42 (28/10/4)          | —                     | 4.8/5.2/4.1                   | NS              | Takada    | 1998 <sup>3)</sup>  |
| 2) Palliative surgery            | 41 (24/8/9)           | —                     | 4.9/2.4/7.7                   |                 |           |                     |
| 1) MMC/gemcitabine               | 25                    | 4.2                   | 6.7                           | —               | Kornek    | 2004 <sup>10)</sup> |
| 2) MMC/capecitabine              | 26                    | 5.3                   | 9.3                           |                 |           |                     |
| 1) 5FU                           | 29                    | 3.3                   | 5.0                           | —               | Ducreux   | 2005 <sup>11)</sup> |
| 2) 5FU/FA/cisplatin              | 29                    | 3.3                   | 8.0                           |                 |           |                     |
| 1) ECF                           | 27                    | 5.2                   | 9.0                           | 0.7             | Rao       | 2005 <sup>12)</sup> |
| 2) FELV                          | 27                    | 7.2                   | 12.0                          |                 |           |                     |
| 1) Gemcitabine                   | 40                    | 4.0                   | —                             | —               | Valle     | 2006 <sup>13)</sup> |
| 2) Cisplatin/gemcitabine         | 40                    | 8.0                   | —                             |                 |           |                     |

GB : gallbladder, BD : bile duct, P : pancreas, B : biliary tract, OS : overall survival, 5FU : 5-fluorouracil, Stz : streptozocin, MeCCNU : Methyl-CCNU, LV : leucovorin, MMC : mitomycin C, FA : folinic acid, FAM : 5FU + adriamycin + MMC, ECF : epirubicin + cisplatin + 5FU, FELV : 5FU + etoposide + leucovorin  
\* 胆道癌ではP=0.1

表5 主な単剤による化学療法の治療成績

| Regimen                  | n  | Response rate | Median PFS/TTP (months) | Median OS (months) | Author       | Year                |
|--------------------------|----|---------------|-------------------------|--------------------|--------------|---------------------|
| Single-agent             |    |               |                         |                    |              |                     |
| Mitomycin C              | 30 | 10%           | —                       | 4.5                | Taal         | 1993 <sup>14)</sup> |
| 5FU/ $\alpha$ -IFN       | 32 | 34%           | 9.5                     | 12                 | Patt         | 1996 <sup>15)</sup> |
| CPT-11                   | 36 | 8%            | 2.7                     | 6.1                | Alberts      | 2002 <sup>16)</sup> |
| Gemcitabine              | 40 | 18%           | 2.6                     | 7.6                | Okusaka      | 2006 <sup>17)</sup> |
| Erlotinib                | 42 | 8%            | 2.6                     | 7.5                | Philip       | 2006 <sup>18)</sup> |
| S-1                      | 40 | 30%           | 3.7                     | 9                  | Boku         | 2006 <sup>19)</sup> |
| Sorafenib                | 31 | 0             | 3                       | 9                  | El-Khoueiry  | 2007 <sup>20)</sup> |
| Gemcitabine-combination  |    |               |                         |                    |              |                     |
| Gemcitabine/docetaxel    | 43 | 9%            | —                       | 11                 | Kuhn         | 2002 <sup>21)</sup> |
| Gemcitabine/5FU/LV       | 42 | 12%           | 4.6                     | 9.7                | Alberts      | 2005 <sup>22)</sup> |
| Gemcitabine/oxaliplatin  | 33 | 33%           | 5.7                     | 15.4               | Andre        | 2004 <sup>23)</sup> |
| Gemcitabine/capecitabine | 45 | 31%           | 7                       | 14                 | Knox         | 2005 <sup>24)</sup> |
| Gemcitabine/CDDP         | 40 | 28%           | 4.7                     | 8.4                | Thongprasert | 2005 <sup>25)</sup> |
| Gemcitabine/pemetrexed   | 58 | 11%           | 3.8                     | 6.6                | McWilliams   | 2007 <sup>26)</sup> |
| CDDP-based               |    |               |                         |                    |              |                     |
| CDDP/capecitabine        | 42 | 21%           | 3.7                     | 9.1                | Kim TW       | 2003 <sup>27)</sup> |
| CDDP/EPI/5FU             | 37 | 19%           | —                       | 5.8                | Morizane     | 2003 <sup>28)</sup> |
| EPI/CDDP/UFT/LV          | 40 | 23%           | 3.7                     | 7.8                | Park KH      | 2005 <sup>29)</sup> |
| EPI/CDDP/capecitabine    | 43 | 40%           | 5.2                     | 8                  | Park SH      | 2006 <sup>30)</sup> |

PFS : progression-free survival, TTP : time to progression, OS : overall survival, 5FU : 5-fluorouracil, LV : leucovorin, IFN : interferon, CDDP : cisplatin, EPI : epirubicin, UFT : uracil/tegafur

胆道癌の標準治療を確立していく必要がある。

### おわりに

胆道癌における化学療法は、この数年多くの臨床試験が行われ、成果が上がってきている。しかしそれらの治療成績はまだ満足されるものではなく、今後より有効な治療法の開発と質の高い臨床試験の実施による検証が必要である。一方、胆道癌の化学療法は根治的治療ではなく、その適応は慎重に考慮すべきである。いずれの癌化学療法においても同様であるが、とくに胆道癌ではしばしば確定診断の困難な症例を経験することから、組織診断または細胞診断に基づく癌の確定診断を行った上で実施すべきである。

### 文 献

- 1) がんの統計, 2005年版. 財団法人がん研究振興財団ホームページ(<http://www.fpcr.or.jp/publication/statistics.html>.)
- 2) Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996 ; 7 : 593.
- 3) Takada T, Nimura Y, Katoh H, et al. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for non-resectable pancreatic and biliary carcinoma : multicenter randomized trial. *Hepatogastroenterology* 1998 ; 45 : 2020.
- 4) 古瀬純司. 進行膵・胆道がんに対する標準的全身化学療法の確立に関する研究. 厚生労働省がん研究助成金. 平成17年度がん研究助成金研究報告. Available from : URL : <http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/mhlw-cancer-grant/2005/keikaku/16-15.pdf>
- 5) Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma : a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 896.
- 6) Ishii H, Furuse J, Yonemoto N, et al. Chemotherapy in the treatment of advanced gallbladder cancer. *Oncology* 2004 ; 66 : 138.
- 7) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 205-16.
- 8) Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984 ; 54 : 965.
- 9) Takada T, Kato H, Matsushiro T, et al. Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreaticobiliary carcinomas. *Oncology* 1994 ; 51 : 396.
- 10) Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 478.
- 11) Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL, et al. A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma : results of the 40955 EORTC trial. *Eur J Cancer* 2005 ; 41 : 398.
- 12) Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 1650.
- 13) Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine, alone or in combination with cisplatin, in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CC) and other biliary tract tumors : A multicenter, randomized, phase II (the UK ABC-01) study. *Gastrointestinal Cancers Symposium. Am Soc Clin Oncol* 2006. abstract #98.
- 14) Taal BG, Audisio RA, Bleiberg H, et al. Phase II trial of mitomycin C (MMC) in advanced gallbladder and biliary tree carcinoma. An EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group Study. *Ann Oncol* 1993 ; 4 : 607.
- 15) Patt YZ, Jones DV Jr, Hoque A, et al. Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2311.

- 16) Alberts SR, Fishkin PA, Burgart LJ, et al. CPT-11 for bile-duct and gallbladder carcinoma : a phase II North Central Cancer Treatment Group(NCCTG) study. *Int J Gastrointest Cancer* 2002 ; 32 : 107.
- 17) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006 ; 57 : 647.
- 18) Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3069.
- 19) Boku K, Okusaka T, Furuse J, et al. Phase II study of S-1 in patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer(BTC). *Annals Oncol* 2006 ; 17 Supple : ix318#112.
- 20) El-Khoueiry AB, Rankin C, Lenz HJ, et al. SWOG 0514 : A phase II study of sorafenib (BAY 43-9006) as single agent in patients(pts) with unresectable or metastatic gallbladder cancer or cholangio-carcinomas[abstract]. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 Suppl 18 : A4639, *Proc Am Soc Clin Oncol* 25 : 232s.
- 21) Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, et al. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 2002 ; 20 : 351.
- 22) Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR, et al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 2005 ; 103 : 111.
- 23) Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma : a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 1339.
- 24) Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer : a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2332.
- 25) Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 279.
- 26) McWilliams RR, Foster NR, Quevedo FJ, et al. NCCTG phase I/II trial (N9943) of gemcitabine and pemetrexed in patients with biliary tract or gallbladder carcinoma : Phase II results[abstract]. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 Suppl 18 : A4578, *Proc Am Soc Clin Oncol* 25 : 217s.
- 27) Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 1115.
- 28) Morizane C, Okada S, Okusaka T, et al. Phase II study of cisplatin, epirubicin, and continuous-infusion 5-fluorouracil for advanced biliary tract cancer. *Oncology* 2003 ; 64 : 475.
- 29) Park KH, Choi IK, Kim SJ, et al. The efficacy of epirubicin, cisplatin, uracil/tegafur, and leucovorin in patients with advanced biliary tract carcinoma *Cancer* 2005 ; 103 : 2338.
- 30) Park SH, Park YH, Lee JN, et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 2006 ; 106 : 361.

\* \* \*

## 肝転移を有する進行胆嚢癌に対して S-1 単剤投与が奏効した 1 例

天野 歩 大川 伸一 上野 誠\*

〔*Jpn J Cancer Chemother* 34(8):1307-1309, August, 2007〕

A Case Report of S-1 Monotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Gallbladder Cancer: Ayumi Amano, Shinichi Ohkawa and Makoto Ueno (Division of Hepatobiliary and Pancreatic Medical Oncology, Kanagawa Cancer Center)

## Summary

We experienced a case of advanced gallbladder cancer with a remarkable response treated by oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (120 mg/day on day 1 through 28 followed by a 14-day recovery period) as first-line chemotherapy. The patient was enrolled in the late phase II trial of S-1 for metastatic biliary tract cancer designed to evaluate efficacy and safety. The anti-tumor effect was observed in both primary lesion of gallbladder and metastatic lesion of liver, and the efficacy was confirmed to be a partial response (Japan Society for Cancer Therapy Criteria). After the first two courses of treatment, the reduction ratio of the tumor volume was 88.1% in the measurable lesions of liver metastasis. No severe adverse event was noted except grade 3 desquamation. The patient continued the outpatient treatment for a total 7 courses. The overall survival time was 470 days, suggesting that S-1 is highly effective and tolerable for metastatic gallbladder cancer. Key words: S-1, Advanced gallbladder cancer, Liver metastasis (Received Apr. 10, 2007/Accepted May 31, 2007)

要旨 肝転移を有する進行胆嚢癌患者に対し、経口フッ化ピリミジン系抗癌剤 S-1 (120 mg/day 28 日連日経口投与 14 日間休薬)を一次化学療法として実施し、著明な抗腫瘍効果を認めた 1 例を経験した。本症例は、S-1 の有効性と安全性を検した後期臨床第 II 相試験で PR (固形がん化学療法直接効果判定基準)と判定された症例であり、原発巣と肝転移巣の両部位において腫瘍縮小が認められた。特に測定可能病変である肝転移巣においては、治療開始後 2 コース目に 88.1%の腫瘍縮小を認めた。有害事象としては grade 3 の落屑を認めたものの、それ以外に重篤な有害事象は認められず、合計 7 コース外来治療を継続することが可能であった。治療開始日からの生存期間は 470 日であり、S-1 は肝転移を有する進行胆嚢癌患者において優れた抗腫瘍効果と認容性を有する薬剤であると考えられた。

## はじめに

本邦において胆道癌で死亡する患者は近年急速に増加しており、2005 年の年間死亡者数は 15,586 人であり、癌腫別の死亡者数は肺癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝癌、膵癌に次いで第 6 位である<sup>1)</sup>。胆道癌のなかでも胆嚢癌患者のほとんどは進行した状態で発見されることから、切除術の対象となる割合も低く、極めて予後が不良である。2006 年 6 月に gemcitabine (GEM) が国内における臨床第 II 相試験<sup>2)</sup>を経て胆道癌への保険適応を取得したものの、胆道癌患者の予後を明らかに改善するというエビデンスはまだなく、胆道癌に対する標準化学療法は

確立されていないのが現状である。1999 年 1 月に胃癌の適応で承認された S-1 は、5-FU のプロドラッグであるテガフルに 5-FU の分解阻害剤ギメラシルとリン酸化阻害剤オテラシルカリウムを配合した経口抗癌剤であり、切除不能進行胆道癌に対し高い抗腫瘍効果と安全性が報告されている<sup>3,4)</sup>。胆道癌における S-1 の後期臨床第 II 相試験が 2004 年 1 月から実施され、そのなかで肝転移を有する患者に対して著明な抗腫瘍効果が得られた 1 症例を報告する。

## I. 症 例

患者: 74 歳, 男性。

\* 神奈川県立がんセンター・消化器内科

表 1 治療前血液検査所見

|        |                                  |       |            |                   |             |
|--------|----------------------------------|-------|------------|-------------------|-------------|
| WBC    | $6.2 \times 10^3 / \mu\text{L}$  | PT    | 76%        | LDH               | 173 IU/L    |
| Neut   | 62.9%                            | APTT  | 31.2 秒     | GOT               | 22 IU/L     |
| Lymph  | 27.5%                            | TP    | 7.8 g/dL   | GPT               | 15 IU/L     |
| Mono   | 5.0%                             | Alb   | 3.9 g/dL   | ALP               | 277 IU/L    |
| Eosino | 4.0%                             | T-Bil | 0.4 mg/dL  | FBS               | 184 mg/dL   |
| Baso   | 0.6%                             | BUN   | 17.3 mg/dL | HbA <sub>1c</sub> | 7.2%        |
| RBC    | $4.23 \times 10^6 / \mu\text{L}$ | Cr    | 0.79 mg/dL | CEA               | 14.7 ng/mL  |
| Hb     | 13.1 g/dL                        | Na    | 142 mEq/L  | CA 19-9           | 21,000 U/mL |
| Hct    | 38.1%                            | K     | 4.6 mEq/L  |                   |             |
| Plt    | $15.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ | Cl    | 104 mEq/L  |                   |             |

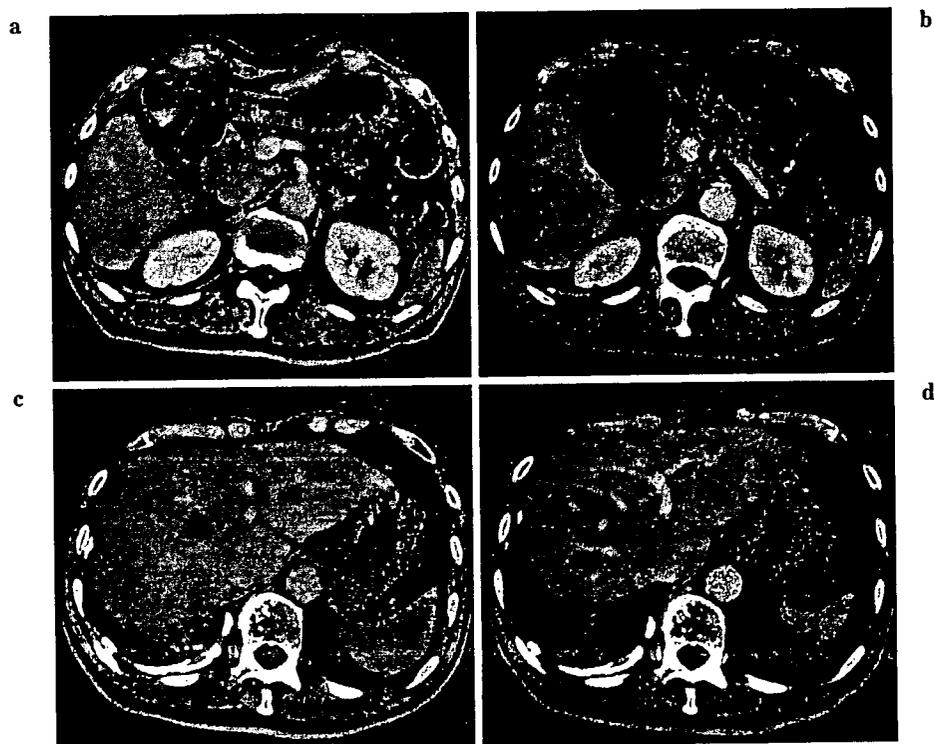


図 1 原発巣と肝転移巣の CT 検査所見

a: 原発巣 (治療前), b: 原発巣 (2 コース後)  
 c: 肝転移巣 (治療前), d: 肝転移巣 (2 コース後)

主訴: 特記すべきことなし。

既往歴: 60 歳から糖尿病 (72 歳よりインスリン導入), 68 歳に脳梗塞, 心房細動。

現病歴: 糖尿病で前医外来通院中, 2004 年 4 月に肺炎で前医入院。症状改善後, 腹部超音波を施行したところ胆嚢および肝内に多発腫瘍を認めた。精査・加療目的で 4 月 26 日当院紹介受診となった。

現症: 身長 166.6 cm, 体重 61.2 kg, Karnofsky performance status (KPS) 90%。表在リンパ節触知せず, 腹部は平坦・軟。

治療経過: 血液生化学検査では空腹時血糖値の軽度高値, 腫瘍マーカーとして CEA, CA 19-9 値の上昇を認めた (表 1)。2004 年 5 月 25 日に肝生検を施行し, 胆嚢癌多発肝転移との確定診断となった。以上のことから, 体

表面積 (1.640 m<sup>2</sup>) をもとに S-1 の投与量を 120 mg/day と設定し, 2004 年 6 月 9 日から 28 日間連日投与 14 日間休薬のスケジュールにて S-1 単剤投与による治療を開始した。安全性に問題がなかったため, 1 コース目, 2 コース目および 4 コース目の休薬期間を最大 7 日間まで短縮し, 2005 年 2 月 18 日まで合計 7 コース投薬された。治療効果としては, 測定可能病変である肝転移巣 (4 病変) において, 2 コース目の判定で 11.9%, 3 コース目の判定で 12.4% に腫瘍が縮小し, 著明な抗腫瘍効果が認められた。評価可能病変である胆嚢原発巣においても腫瘍縮小が認められ, 日本癌治療学会による固形がん化学療法直接効果判定基準にて総合評価 PR<sup>51</sup> と判定された (図 1)。また腫瘍マーカーについては, 治療開始前の CA 19-9 が 21,000 U/mL であったものが 1 コース終了時には

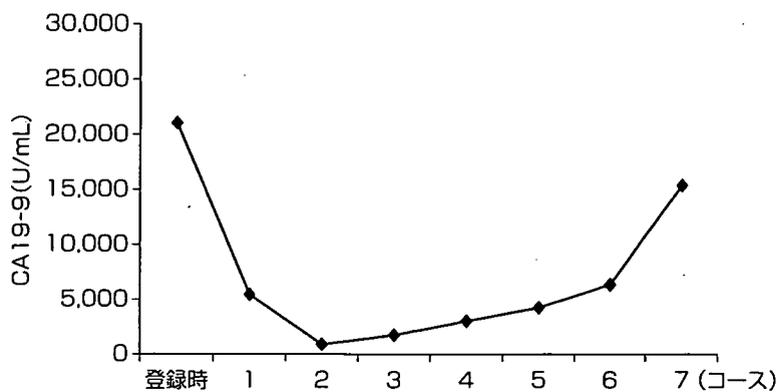


図2 CA19-9の推移

5,350 U/mLとなり、2コース終了時は895 U/mLにまで低下した(図2)。主な有害事象としては、grade 3 (NCI-CTC Ver 2.0)の落屑と好酸球数増加、grade 2のリンパ球数減少と発疹および色素沈着がみられたが、すべての治療期間中でKPSが90%を維持しており外来治療が可能であった。7コース目に落屑がgrade 3まで悪化したため治療中止となった。その後、UFTによる二次治療が実施されたが、2005年9月22日に原病死した。治療開始日からの生存期間は470日(15.7か月)であった。

## II. 考 察

胆道癌の治療は、現在のところ切除手術のみが根治的治療法であるが自覚症状が現れにくいことから早期発見が困難であり、進行癌の状態で見られることが多い。胆嚢癌、中・下部胆管癌および十二指腸乳頭部癌のStage IV症例(胆道癌取扱い規約 第3版)における5年生存率は9%、15%、19%と最も予後不良な癌腫の一つである<sup>6)</sup>。切除不能の進行胆道癌の治療には通常化学療法が選択されるが、特に胆嚢癌・胆管癌は十二指腸乳頭部癌に比べて予後が悪く、胆道癌患者の予後を改善するには有効な薬剤の開発が課題である。2006年6月に保険適応が承認されたGEMは、進行胆道癌患者を対象として実施された臨床第II相試験では奏効率17.5%(7/40例)、生存期間中央値7.6か月と報告されている<sup>2)</sup>が、胆道癌患者の予後を明らかに改善するというエビデンスはいまだ得られていない。国内においては診療ガイドラインがまだ存在しておらず、標準治療の確立には至っていないのが現状である。NCCNのガイドライン<sup>7)</sup>においても、切除不能の転移性胆嚢癌化学療法の選択肢はGEMと5-FUをベースとしたレジメンの二つしか記載がなく、胆嚢癌に対してこれまで汎用されてきた5-FU単独の効

果には限界があるのも事実である。そのなかで、5-FUの効果増強と消化器毒性の軽減を目的として開発されたS-1は、胆道癌における奏効率が35.0%と報告されている<sup>4)</sup>。特に胆嚢での部位別抗腫瘍効果も45.0%(9/20例)であり、高い抗腫瘍効果を有するのが特徴である。なお、GEMでの部位別抗腫瘍効果は、胆嚢で13.6%であったと報告されている<sup>2)</sup>。

今回報告した症例では、原発巣と肝転移巣の両部位で腫瘍縮小が認められ、S-1が有効であった。治療開始日からの生存期間も15.7か月と肝転移を有する胆嚢癌では長期であった。また、全治療期間を通じてKPSが90%に保たれ、良好なQOLを維持して外来治療を継続することが可能であった。このように、S-1は経口薬であるという点で利便性に優れており、進行胆道癌の一次治療としても臨床応用が期待される。今後適切な比較試験を実施して、胆道癌におけるS-1の位置付けを確立させていくことが重要な課題である。

## 文 献

- 厚生労働省:厚生統計要覧, 2005.
- Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, et al: Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 57: 647-653, 2006.
- Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, et al: Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 91: 1769-1774, 2004.
- 古瀬純司, 奥坂拓志, 大川伸一・他: 進行胆道癌患者におけるS-1後期臨床第II相試験—多施設共同試験の成績報告—. *日癌治療会誌* 42(2): 420, 2006.
- 古江 尚, 原 義雄, 今村幸雄・他: 固形がん化学療法直接効果判定基準. *日癌治療会誌* 21: 929-942, 1986.
- Nagakawa T, Kayahara M, Ikeda S, et al: Biliary tract cancer treatment: results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9: 569-575, 2002.
- National Comprehensive Cancer Network: Hepatobiliary Cancer Guideline, 2007.

# PET は肝胆膵領域癌の術後観察と治療選択を変えたか？\*

上野 誠<sup>1)</sup> 大川 伸一 川野 剛<sup>2)</sup>

Key Words : FDG-PET, 術後観察, 膵癌, 胆道癌, 肝細胞癌

**要旨** 膵癌術後, 従来の画像検査で再発診断に迷う症例, 腫瘍マーカー上昇を認めるが再発部位がはっきりしない症例を経験することがある. FDG-PET は腫瘍の生物学的活性を観察できること, 全身スキャンが一度に可能であることから, 再発診断の一助として有用である. 特に費用面を考慮すると, FDG-PET を定期的に行うよりも, 画像上再発に迷う, もしくは腫瘍マーカー上昇を認める症例に行った場合, その有用性が高い. 胆道癌術後に関しても, 膵癌術後と同様に FDG-PET は再発診断に有用であると考えられる. 肝細胞癌に対しては, 肝内再発が多いこと, 造影 CT, MRI の有用性を考慮すると, その重要性は低いと考えられる.

消化器画像 2007 ; 9 : 571-576

## はじめに

<sup>18</sup>Fフルオロデオキシグルコース(以下 FDG)-PET は 2002 年にわが国で, 一部の悪性腫瘍に保険適応となり, 肝胆膵領域では, 膵癌と腫瘤形成性膵炎の鑑別に保険適応となった. その後, 他の画像にて確定困難な転移, 再発膵癌に対しても保険適応が追加され, 膵癌領域での FDG-PET の重要性は増してきている. 一方, 胆道癌, 肝細胞癌においては, 依然, FDG-PET の保険適応はない. 今回, 上記のテーマに対し, 膵癌術後の FDG-PET の有用性を中心に述べ, 胆道癌, 肝細胞癌術後への有用性に関しては, 文献的考察を中心に説明する. また FDG-PET を用いるうえで pitfall といえる注意点もあり, 加えて述べることにする.

## 膵 癌

膵癌術後患者の 5 年生存率は, 12%程度との報告があり<sup>1)</sup>, 周術期管理とともに, 術後再発の発見, 治療が重要な疾患である. 術後再発時の治療として, ゲムシタビン化学療法が標準治療であるが, 最近の海外での切除不能, 再発膵癌に対するゲムシタビン+新規抗癌剤の大規模 III 相試験, もしくはメタアナライシスにおいて, Performance status (以下 PS) 良好群では, 新規抗癌剤併用群が有用との報告があ

\* The Usefulness of FDG-PET for the Management of Recurrence of Pancreatic Carcinoma, Biliary Tract Carcinoma, and Hepatocellular Carcinoma

1) 神奈川県立がんセンター消化器内科肝胆膵(☎ 241-0815 神奈川県横浜市旭区中尾 1 丁目 1-2) Makoto UENO, Shinichi OKAWA : Division of Hepatobiliary and Pancreatic Medical Oncology, Kanagawa Cancer Center, Yokohama  
2) 神奈川県立がんセンター放射線核医学科 Tsuyoshi KAWANO : Division of Nuclear Medicine, Kanagawa Cancer Center, Yokohama

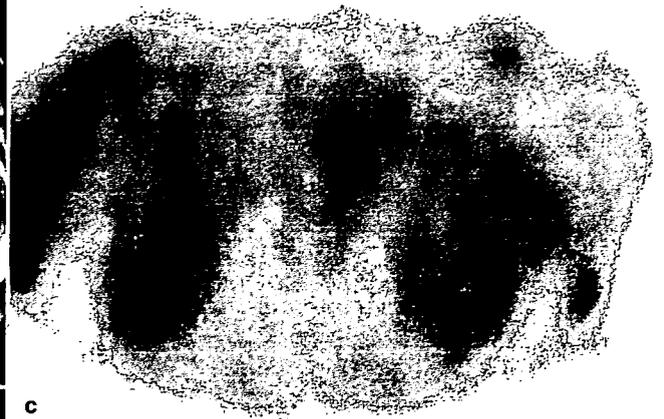


図1 膵頭部癌術後局所再発症例

- a. CT.
- b. PET-CT.
- c. PET.

上腸間膜動脈周囲再発あり(b→).

る。よって、術後再発時治療の観点からは、PSが良好なうちに再発を診断し、治療を行うことが重要である。

膵癌再発と診断した時点で、化学療法を考慮することになるが、再発かどうか迷う症例をしばしば経験する。特に、術後症例において、再発の有無を病理組織学的に確認することは難しい場合が多く、従来は腫瘍マーカーを経時的に測定し変化を観察したり、CTを経時的に撮像し、変化を観察してきた。しかしFDG-PETが登場し、しばしば膵癌再発の判定にも用いられるようになった。特に最近のPET-CTの登場で、よりその有用性は増している。

術後観察におけるFDG-PETの利点は、一度に全身のスキャンが可能であること、他の画像で再発かどうか迷う症例において、腫瘍の形態的变化ではなく、腫瘍の生物学的活性を調べることで、鑑別診断に役立てられることである。

当科では、膵癌術後のfollow upとして、上腹部造影CTを3~4か月に1回撮像し、1~2か月に1回、CEA、CA19-9の腫瘍マーカーを測定してい

る。FDG-PETにかかる費用を考慮し、定期的にFDG-PETを行ってはいないが、他の画像で再発が疑われ鑑別が必要な症例、腫瘍マーカー上昇、全身状態の悪化にて再発が疑われるが、従来の画像にて再発部位がはっきりしない症例を中心にFDG-PETを施行し、再発の有無の判定に役立てている。

一般に膵癌術後の再発部位として、肝、局所、局所リンパ節、腹膜が多いとされる<sup>3)</sup>。

肝再発に関しては、CT、MRIの診断率が高いとの報告が多く、筆者らもCT、MRIで判定可能なことが多いと考えている<sup>3)</sup>。しかし、FDG-PETが最も早期に判定可能であったという報告もあり<sup>4)</sup>、またCT、MRIで病変が存在するが、再発との診断に迷う症例の精査には有用と思われる。

術後局所に関しては、術後の解剖学的変化、炎症性変化により、CTなどの形態画像では再発の判定に迷う症例をしばしば経験し、FDG-PETはこのような病変の鑑別に有用と考えられる。

膵頭部癌膵頭十二指腸切除後、FDG-PETにて局所再発と考えられた症例(図1)および膵体部癌術後

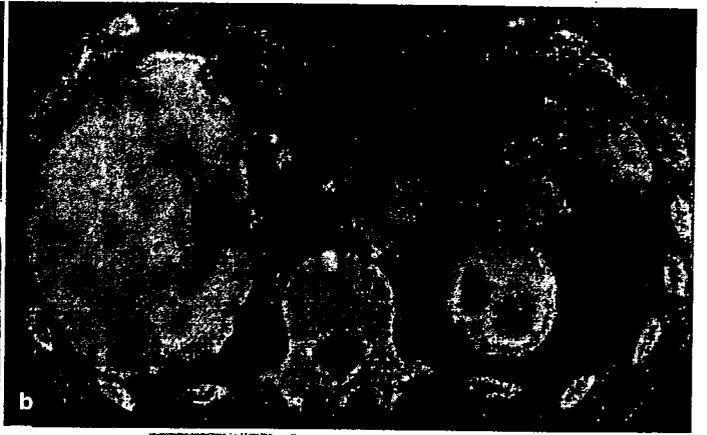


図2 膈体部癌術後無再発症例

a. CT.

b. PET-CT.

c. PET.

明らかな異常集積なし.

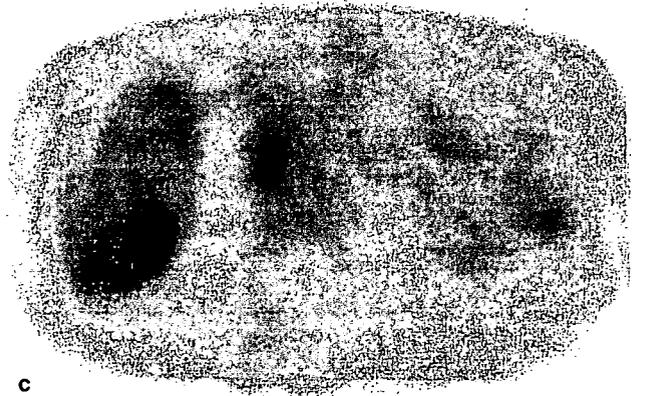


図3 傍大動脈リンパ節再発症例

a. CT.

b. PET-CT.

c. PET.



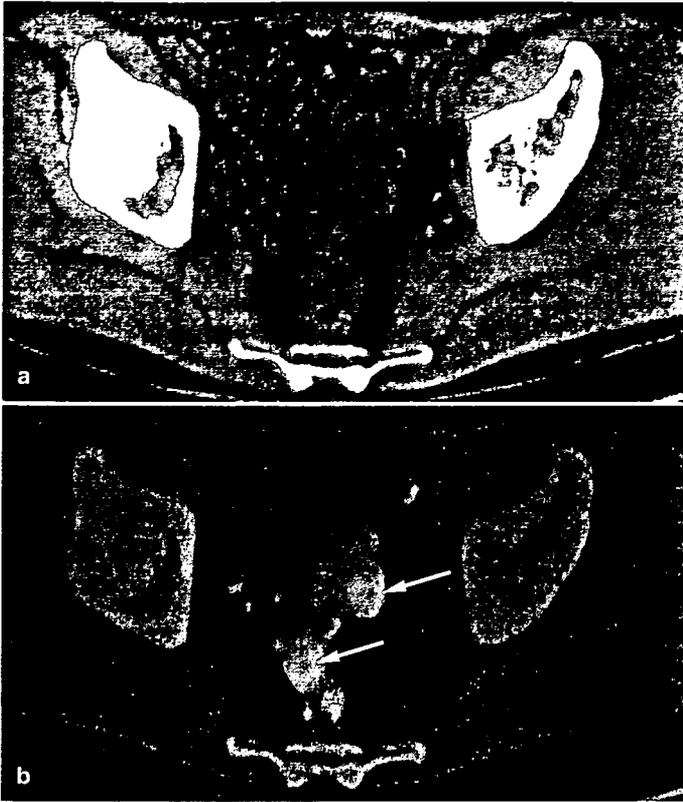


図4 腹膜転移症例

a. CT.

b. PET-CT.

c. PET.

腹膜転移(→)あり.



図5 PET陰性腹膜再発疑い症例

a. CT.

b. PET-CT.

c. PET

明らかな異常集積を認めないが腹水出現.

で術後部分に軟部組織を認め再発に迷うが、FDG-PETで集積を認めず、無再発として経過観察している症例を提示する(図2)。

また、術後腫瘍マーカーCA19-9の上昇を認めた症例では、CTで傍大動脈周囲に小リンパ節の腫大を認めた。従来は、すぐに再発と判定するか迷う症例であるがFDG-PETにて集積を認め、再発と判定した(図3)。

肝臓を除く遠隔転移に関しては、FDG-PETで一度に全身スキャンが可能で予期せぬ場所に遠隔転移を認めることもあり、その有用性は高い。特に腹膜再発に関しては、従来の画像での検出が難しいことが多く、FDG-PETが有用なことが多い。術後ではないが、CTで描出が難しかった腹膜播種をFDG-PETで検出できた症例(図4)もある。また頻度は少ないが、骨転移についてもFDG-PETは有用である。

その他、全身スキャンが可能であるという特徴を利用して、術後低栄養が続き、術後の影響か悪液質によるものか迷った症例に、FDG-PETを施行し、明らかな集積を認めず、再発なしとして経過観察している症例も経験している。

## 画像判定およびpitfallについて

FDG-PETは、前述のように有用な画像検査と考えられるが、偽陽性、偽陰性症例も存在し、決して万能な検査ではない。分解能の点から10mm以下の病変検出は難しく、さらに術後症例では、以下の点にも注意することが必要である。

①高血糖による影響 膵癌術後症例では、しばしば、耐糖能異常を合併する。高血糖時(特に血糖値が200mg/dl以上)では、腫瘍のFDG集積が低下し、偽陰性を示す可能性が高いと考えられる<sup>9)</sup>。

②カウントリカバリーの影響 PETのような測定装置では、測定される対象がある程度の大きさを持たないと(分解能の約3倍)、測定される放射能が実際より過小評価される。術後再発を早期に診断しようとする場合、10mm大の病変の鑑別が必要な時もしばしばある。その際、判定にSUVの定量ではなく、視覚判定を用いても、小病変の検出には限界がある。よって術後症例を観察する場合、集積ありと

判定するものは再発の可能性が高いが、小病変に関しては、カウントリカバリーの影響から、病変が過小評価されている可能性も考慮する必要がある、引き続きの定期的な観察が重要である<sup>9)</sup>。

膵頭部癌術後、連続的な腫瘍マーカーの上昇、腹水出現があり、腹膜再発症例と考えられたが、FDG-PETでは集積を認めなかった症例を示す(図5)。微小腹膜再発の可能性が高いと考える。

## 胆道癌

胆道癌に関しては、本邦での保険適応はないが、海外も含め、いくつかの報告がなされている<sup>6)</sup>。術後再発による遠隔転移の検出に関しては、少数例の検討ではあるが、有用と報告されている<sup>7)</sup>。

## 肝細胞癌

肝細胞癌に関しては、高分化型、中分化型肝細胞癌では、取り込んだグルコースを脱リン酸化して細胞外に放出するGlucose-6-Phosphataseの活性が強くFDG-PETの有用性は乏しい<sup>8)</sup>。一方、低分化型肝細胞癌は、Glucose-6-Phosphataseの活性が弱く、FDGの集積が強いとされる。しかし、肝細胞癌自体が肝硬変を元にした肝内再発が多いこと、肝内病変の描出には造影CT、MRIなどの検査が存在することより、費用的側面も含め肝細胞癌再発診断における有用性は低いと考えられる。ただし、肝細胞癌の肝外転移には、頻度は少ないが、FDG-PETが検出に有用な場合がある<sup>9)</sup>。

## おわりに

肝胆膵領域癌の再発診断において、いずれの領域でも、費用面を考慮すると、スクリーニングとして行う第一の検査としてFDG-PETは考えにくい。しかし、膵癌、胆道癌において、他の画像診断で再発に迷う症例、腫瘍マーカーが上昇するも再発部位がはっきりしない症例では、FDG-PETを施行することで再発診断が可能で、早期に治療に進むことが可能な場合がある。また他の画像で再発の可能性あり

## 特集

と考えたがFDG-PETにて再発を疑う所見がなく、経過観察する場合もあり、FDG-PETは肝胆膵領域癌の再発診断において、重要な情報を与える検査と考えられる。

### 文献

- 1) 日本膵臓学会癌登録委員会(編). 日本膵臓学会膵癌登録—20年間の総括. 膵臓 2003; 18: 97-168
- 2) 福田 晃, 高崎 健, 羽鳥 隆, 他. 最近の癌再発の診断法と治療法—膵癌. 外科 2004; 66: 309-313
- 3) Ruf J, Lopez Hanninen E, Oettle H, et al. Detection of recurrent pancreatic cancer: comparison of FDG-PET with CT/MRI. Pancreatolgy 2005; 5: 266-272
- 4) 東 達也, 佐賀恒夫, 小西淳二. 膵癌の診療—現況と新しい試み—PETによる膵癌の診断. 外科治療 2001; 84: 945-952
- 5) クリニカルPET編集委員会. クリニカルPETの最前線. 端医療技術研究所 2004: 59-68
- 6) 古川敬芳. 外科領域におけるPETの意義と臨床応用. 外科 2006; 68: 652-660
- 7) Jadvar H, Henderson RW, Conti PS. [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and positron emission tomography: computed tomography in recurrent and metastatic cholangiocarcinoma. J Comput Assist Tomogr 2007; 31: 223-228
- 8) Trojan J, Schroeder O, Raedle J, et al. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3314-3319
- 9) Chen YK, Hsieh DS, Liao CS, et al. Utility of FDG-PET for investigating unexplained serum AFP elevation in patients with suspected hepatocellular carcinoma recurrence. Anticancer Res 2005; 25: 4719-4725

病態・治療に迫る肝胆膵専門誌

消化器画像

2007年9巻4号 (Vol.9 No.4)

【隔月刊】1部定価2,940円(本体2,800円+税5%)  
2007年 年間予約購読料 17,160円(税込)

特集

# IPMNと通常型膵管癌の合併は稀か?

### 主要目次

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| 序/IPMNと通常型膵管癌の合併に関する事実と問題点 | 木村 理, 他 |
| IPMNと通常型膵管癌の合併             | 山口幸二, 他 |
| 病理学の立場からみたIPMNの発生した膵の変化    |         |
| —通常型膵管癌の発生母地といえるか          | 福岡敬宜    |
| 病理医からみたIPMNと通常型膵管癌合併の問題点と  |         |
| 鑑別のポイント                    | 安川 覚, 他 |
| 主題症例                       |         |
| 4年の経過でIPMNに浸潤性膵管癌の合併を認めた1例 | 有坂好史, 他 |
| 分枝型IPMNの頭側主膵管内に併発した小膵癌の1例  | 石井康隆, 他 |
| 副膵管領域に進展する上皮内癌を合併した膵頭部分枝型  |         |
| IPMNの1例                    | 岩本 諭, 他 |
| IPMNと通常型膵管癌が隣接して存在した3例     |         |
| —画像所見と病理                   | 松崎晋平, 他 |

### 座談会

|                                   |                     |
|-----------------------------------|---------------------|
| IPMNと通常型膵管癌の合併—病理の抱える問題点          |                     |
| (臨床からの質問)                         | 渡辺英伸, 須田耕一, 柳澤昭夫, 他 |
| ■State of the Art                 |                     |
| IPMC由来浸潤癌の1例                      | 石渡裕俊, 他             |
| ■症例報告                             |                     |
| 幽門腺様腺管の増殖を主体とする主膵管内腫瘍の1例          | 伊佐 勉, 他             |
| ●講座—Q & Aで綴る画像診断学再考               |                     |
| 第4回 水を極める                         | 山下康行                |
| ●Clinical Challenge—この画像から何が読めるか? |                     |
| 膵嚢胞性病変—問題                         | 平川雅和, 他             |
| 膵尾部腫瘍—前号の解答                       | 朝倉 徹                |
| ●学会印象記                            |                     |
| 「第1回 アジア・パシフィック肝胆膵外科学会」に参加して      | 江川新一                |

※広告(一般営業、求人)のご掲載も承っております。お問い合わせはPR部(TEL 03-3817-5696)までどうぞ。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23 (販売部) TEL 03-3817-5657 FAX 03-3815-7804  
E-mail sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替 00170-9-96693



## S-1 療法が奏効した乳頭部癌術後再発の1例

澤木 明 水野 伸匡 伯耆 徳之  
石川 英樹 高木 忠之 山雄 健次\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(13): 2301-2303, December, 2007]

Effect of S-1 in a Patient with Post-Operative Recurrence of Carcinoma of the Ampulla of Vater: Akira Sawaki, Nobumasa Mizuno, Noriyuki Hoki, Hideki Ishikawa, Tadayuki Takagi and Kenji Yamao (Dept. of Gastroenterology, Aichi Cancer Center Hospital)

### Summary

We report a case of recurrent carcinoma of the ampulla of Vater with multiple lung and abdominal lymph node metastases that well responded to S-1, an oral fluoropyrimidine. A 56-years-old woman underwent a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the ampulla of Vater in October 2003. Multiple lung metastases were detected by chest X-ray as a post operative screening a year after surgery. Computed tomography showed multiple abdominal lymph node metastases. The patient was treated with S-1 (80 mg/day, day 1-28, followed by 2 weeks rest) from November 2003. Anti-tumor efficacy was confirmed to be partial response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Leukocytopenia, anemia, and mucositis were observed. Every toxicity was mild to moderate, and no other severe toxicities were noted. S-1 might be an effective and safe agent for carcinoma of the ampulla of Vater. Key words: S-1, Carcinoma of the ampulla of Vater, Chemotherapy (Received Jun. 14, 2007/Accepted Oct. 3, 2007)

**要旨** 乳頭部癌術後に肺転移、リンパ節転移を発症した症例に対しS-1単独療法を施行し、奏効した症例を経験したので報告する。症例は56歳、女性。2003年10月、乳頭部癌に対しPPPDが施行された。1年後の胸部単純X線検査で肺転移を指摘され、CT検査で腹部リンパ節転移も指摘された。2003年11月よりS-1による治療が開始された。治療効果はRECISTによりPRと判定された。有害事象として白血球減少、ヘモグロビン減少、口内炎が観察されたが軽度～中等症であり、重篤な有害事象は観察されなかった。S-1投与開始12か月後、生存中である。S-1は乳頭部癌に対し、有効かつ安全な薬剤である可能性が示唆された。

### はじめに

日本における胆道癌による死亡数は肺、胃、結腸・直腸、肝、膵に次いで6番目に多く、全癌死亡率の5.1%を占めている。年齢別の集計では胆道癌の罹患率、死亡率は50歳台以降に増加する傾向を示している<sup>1)</sup>。胆道癌に対する治療としては手術が唯一の根治を期待できる治療法であるが、発見時にすでに進行しており切除不能である症例も少なくない。そのため胆道癌患者の予後を改善するためには化学療法の役割が重要である。

本邦において胆道癌に保険適応のある薬剤はUFT, gemcitabine (GEM), doxorubicin (DXR), cytarabine (併用に限る)のみである。胆道癌に対する臨床試験の

報告では、UFT+DXR併用療法およびGEM単独療法の奏効率がそれぞれ12.5%<sup>2)</sup>と17.5%<sup>3)</sup>であり、満足な効果が得られているとはいえず、有効な抗癌剤の開発が望まれる。

今回、手術適応のない胆道癌患者を対象としたS-1単独療法の後期臨床第Ⅱ相試験において、術後再発の乳頭部癌に対してS-1が奏効した症例を経験したので報告する。

### I. 治療法

S-1は他癌腫で承認が得られている用法・用量で投与した。患者の体表面積は1.14 m<sup>2</sup>であったため、1回量を40 mg、朝夕食後の1日2回で合計80 mgとした。投

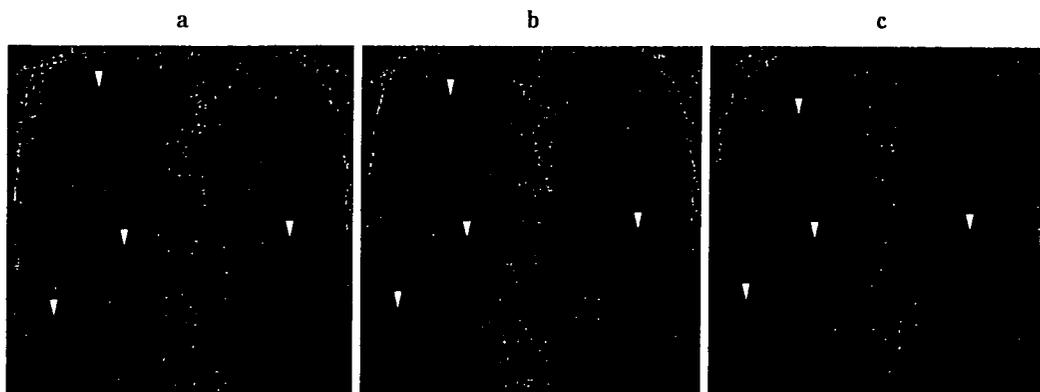


図1 胸部単純X線写真  
a: 投与開始前, b: 1コース投与終了後, c: 4コース投与終了後

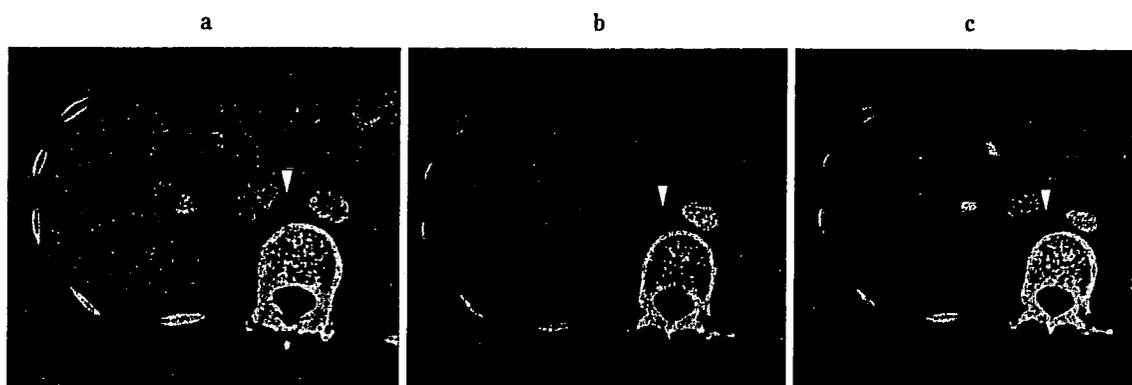


図2 腹部CT  
a: 投与開始前, b: 1コース投与終了後, c: 4コース投与終了後

与期間は28日間連日経口投与し、その後14日間休薬をもって1コースとした。

## II. 症 例

患者: 56歳, 女性。身長145.8cm, 体重32.9kg。

主訴: 咳。

既往歴: 1989年に家族性大腸腺腫症のため大腸全摘術を施行した。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 前医で大腸全摘術後の経過観察中に、スクリーニングとして施行された上部内視鏡検査で乳頭部腫大を指摘された。精査の結果、乳頭部癌と診断され2003年10月に幽門輪温存腓頭十二指腸切除術 (AbdcD 3.1 3.1 cm 腫瘍潰瘍型, HOP0N1 Panc 0 Du0 tub 2 Od int INF β n1 (13ab) ly3 β v0 pn0 em0 du2 em0) を受けた。2004年10月の胸部X線にて肺転移を指摘され、セカンドオピニオン目的で当院を受診した。その後、当院での治療を希望して再度来院したため加療目的で入院となった。

血液検査所見: Hb 10.7 g/dL, WBC 7,120/ $\mu$ L (好中球 85.1%), Plt  $29.2 \times 10^4$ / $\mu$ L, T-Bil 0.5 mg/dL, AST 24 IU/L, ALT 18 IU/L, ALP 326 IU/L, Alb 3.8 g/dL, Cr 0.55 mg/dL と血液・一般生化学検査において基準

値内であった。腫瘍マーカーについては、CEA 2.0 ng/mL, CA19-9 52.6 U/mL であり、CA19-9 が軽度上昇 (> 37 U/mL) していた。

診断: 胸部X線において両肺野に大小不同の類円形の結節を多数認めた。また、腹部CT検査において大動脈周囲にリンパ節腫大および上腸間膜動静脈周囲に小さい結節と胃周囲に腹水の貯留を認めた。CA19-9 が上昇しており、これらの結果を総合的に判断して、乳頭部癌、肺転移、腹部リンパ節転移と診断した。

組織型: 原発巣の組織診断は中分化型管状腺癌であった。

治療経過: 2004年11月よりS-1 40 mg $\times$ 2/日、28日間連日投与14日間休薬を1コースとして治療を開始し、5コースまで休薬や投与延期などを行わず治療を行った。

抗腫瘍効果: 抗腫瘍効果は胸部単純X線写真を用いてResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) に準拠して行った。投与開始前 (図1a) に対して1コース投与終了後 (図1b) の縮小率は58.8%, 2コース投与終了後の縮小率は69.7%を示しPRと判定した。3, 4コース (図1c), 5コース投与終了後の縮小率はそれぞれ79.2%, 86.2%, 71.6%であった。非標的病変である腹部リンパ節転移は投与開始前 (図2a) に対して1コース

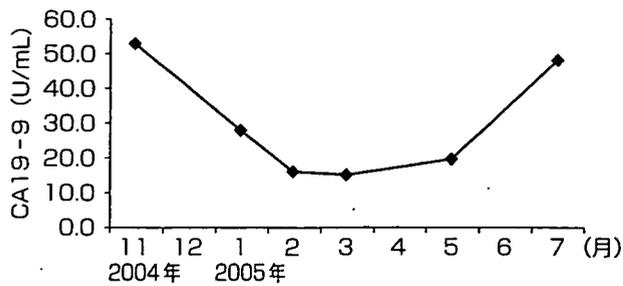


図3 腫瘍マーカー (CA19-9) の推移

(図2b), 2, 3, 4コース(図2c), 5コース投与終了後IR/SDと評価された。

日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」に従った評価でも総合評価はPRであった。腫瘍マーカーのCA19-9は、投与開始前に52.6 U/mLであったが1コース投与終了後には27.2 U/mLに低下し、2コース投与終了後ではさらに16.0 U/mLにまで低下した。4コース投与終了後のCA19-9は19.8 U/mLであった(図3)。

2005年6月の5コース投与終了後のX線所見において、肺転移巣は4コース投与終了時より増大したためPDと判断しS-1の投与を終了とした。S-1投与終了後は化学療法の希望はされず他院での緩和医療を希望されたため転院となった。その後当院への来院はないが、転院先の病院からの情報によるとS-1投与開始12か月後も生存中であった。

有害事象: 有害事象の判定は、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Version 2.0に基づいてgradeを判定した。grade 4の血液学毒性、grade 3以上の非血液学毒性は観察されず、ヘモグロビン減少 (grade 3)、白血球減少 (grade 2) および口内炎 (grade 2) が認められたが、いずれも減量または休薬を要する重篤なものではなかった。

### Ⅲ. 考 察

S-1は胃癌49.0%<sup>4)</sup>、大腸癌35.0%<sup>5)</sup>、膵癌37.5%<sup>6)</sup>と消化器癌で高い奏効率が報告されている。胆道癌に対する前期臨床第Ⅱ相試験では奏効率21.1% (4/21)、生存期間の中央値は8.3か月<sup>7)</sup>、後期臨床第Ⅱ相試験では奏効率35.0% (14/40)、生存期間中央値は9.4か月<sup>8)</sup>と良好な成績であった。

S-1承認前に本邦で胆道癌に保険適応のあった薬剤はUFT, GEM, DXR, cytarabineであった。近年、国内の

臨床試験で報告された胆道癌に対する化学療法の奏効率および生存期間は、UFT+DXR併用療法で奏効率12.5%、生存期間中央値7.6か月、GEM単剤で奏効率17.5%、生存期間中央値7.6か月と報告されている。S-1の臨床試験の結果と単純に比較することはできないが、S-1は胆道癌に対しても、その効果が十分期待できる薬剤であると思われる。

今回報告した症例は、進行胆道癌患者に対するS-1後期臨床第Ⅱ相試験に登録された症例である。乳頭部癌術後再発の治療としてS-1を単独投与し、肺転移巣と腹部リンパ節転移巣に著明な抗腫瘍効果を得たためPRと判定した。その抗腫瘍効果は約8か月間維持された。

また、本症例では重篤な薬物有害反応もみられず、胆道癌患者における高い忍容性が期待される。

S-1は経口剤であり有効性、安全性の他に利便性からも進行胆道癌の治療薬として期待できる薬剤の一つであると考えられる。今後、進行胆道癌に対するS-1の治療成績が蓄積され、S-1の有効性および安全性についてさらなる検討が必要と思われる。

### 文 献

- 1) 国立がんセンター がん対策情報センター がん情報サービス <http://ganjoho.ncc.go.jp/public/index.html>
- 2) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, *et al*: Early phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin in patients with unresectable advanced biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol* 36(9): 552-556, 2006.
- 3) Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, *et al*: Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 57(5): 647-653, 2006.
- 4) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, *et al*: Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 34(11): 1715-1720, 1998.
- 5) Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, *et al*: Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-1 Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. *Br J Cancer* 83(2): 141-145, 2000.
- 6) Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, *et al*: A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 23(16S), Part I of II (1 Suppl): abstr 4104, 2005.
- 7) Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, *et al*: Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 91(10): 1769-1774, 2004.
- 8) Boku N, Okusaka T, Furuse J, *et al*: Phase II study of S-1 in patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer. 2006 European Society for Medical Oncology (ESMO) proceedings 17(Suppl 9): 1112P, 2006.

## 膵癌のリスクファクターと早期診断法

山 雄 健 次<sup>1)</sup> 水 野 伸 匡 澤 木 明  
清 水 泰 博<sup>2)</sup> Kenneth J Chang<sup>3)</sup>

要旨：膵癌の予後は不良であり，早期診断，早期治療（切除）のみが治癒の期待できる方法である。最近，疫学的手法により糖尿病，慢性膵炎，膵管内乳頭粘液性腫瘍，膵嚢胞，膵癌の家族歴，遺伝性膵癌症候群などが膵癌のリスクファクターであることが明らかにされた。これら膵癌のリスクファクターに加え，膵酵素・腫瘍マーカーの異常，超音波検査における膵管拡張や嚢胞などを有する無症状例に対し，CT や超音波内視鏡を中心とした画像診断を実施し，さらに組織学的に確定診断し切除するなどの方法が膵癌の予後改善に有効な手段となるかもしれない。今後の分子生物学的手法を用いた新たな診断方法の開発にも期待が持たれる。

索引用語：小膵癌，ハイリスクグループ，早期診断，超音波内視鏡検査，細胞診

### はじめに

膵癌は本邦では最近，年間2万人超の人が死亡する<sup>1)</sup>。しかも，現在でも罹患率と死亡率がほぼ同数であり，難治癌の代表的なものの1つにあげられている。症状を有する膵癌患者の多くは手術が困難であり，また手術が実施できても，その予後は余り期待できない。膵癌をターゲットにした検診も試みられており，一部にはその成果も見られる<sup>2)</sup>が，膵癌をターゲットにするだけでは費用対効果も悪く，広く普及するには至っていない。他の消化器癌のように膵癌のハイリスクグループが設定でき，これらを対象とした診断・治療戦略が確立できれば，膵癌といえども効率良く早期診断と根治的治療が期待でき，予後の改善に繋がると考えられる。

本稿では膵癌のハイリスクグループについて文

献的に考察する。また，膵癌の診断方法，とくに早期診断に対する最近の試みについても記述する。

### 1 膵癌のハイリスクグループ

消化器癌ではハイリスクグループとしては，食道癌では飲酒，喫煙，ALDH2欠損，胃癌では食塩の過剰摂取，ヘリコバクターピロリ感染，肝臓癌ではB型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスなどの感染，胆道癌では胆石や膵胆管合流異常などが知られている。

一方，膵癌では従来はハイリスクグループの設定は困難といわれてきたが，最近の研究により徐々にリスクファクターが明らかにされてきた。昨年公表された膵癌診療ガイドライン<sup>3)</sup>によれば，膵癌のリスクファクターとしては，膵癌や遺伝性膵癌症候群などの家族歴，糖尿病，慢性膵炎，

1) 愛知県がんセンター中央病院消化器内科 2) 愛知県がんセンター中央病院消化器外科 3) Division of Gastroenterology, Comprehensive Digestive Disease Center, University of California, USA

Risk factors for pancreatic cancer and early diagnosis of pancreatic cancer

Kenji YAMAOKA<sup>1)</sup>, Nobumasa MIZUNO, Akira SAWAKI, Yasuhiro SHIMIZU<sup>2)</sup> and Kenneth J Chang<sup>3)</sup>

1) Department of Gastroenterology, Aichi Cancer Center Hospital, Japan, 2) Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Japan, 3) Division of Gastroenterology, Comprehensive Digestive Disease Center, University of California, USA

遺伝性膵炎などの合併症、喫煙などの嗜好が挙げられている。

### 1. 年齢, 性

疫学的なデータからは、膵癌は若干男性に多い傾向がある。年齢は高齢者に好発し、50歳代以下は10%に過ぎない。また、70歳以上では50歳代に比べ5~6倍の発生率である<sup>4)</sup>。本邦の膵臓学会の膵癌登録報告2007でも男女比は3:2で男性に多く、また50歳代以下は10%未満、男女の平均年齢は各々63.9歳、65.9歳であった<sup>5)</sup>。

### 2. 家族歴

膵癌患者の4~8%は家族歴があるとされる<sup>6)7)</sup>。本邦の統計<sup>5)</sup>では膵癌の家族歴を有するものは4.8%、家族内発癌は6%（いづれも不明を除く）と報告されている。遺伝性膵炎、家族性大腸腺腫ポリポージス、Peuts-Jeghers症候群、Familial multiple mole melanoma症候群、家族性乳癌などの遺伝性疾患では膵癌発生率が高く、遺伝性膵癌症候群とも呼ばれる<sup>6)~9)</sup>。

### 3. 合併疾患

糖尿病、慢性膵炎、遺伝性膵炎などの合併症を有する患者では膵癌の発生が多いと報告されている。

#### 1) 糖尿病

日常臨床において糖尿病の経過観察中にコントロール不良になった症例や高齢で初めて糖尿病を発症した症例の中に膵癌の患者が含まれることは時に経験されることである。わが国の膵癌全国登録によると、膵癌患者の既往歴では糖尿病が20.7%と最も頻度が高く、耐糖能異常に至っては70%が異常とされる<sup>10)</sup>。米国では膵癌の糖尿病合併率は60~81%と報告され、極めて高頻度であり、その多くが膵癌の診断の2年以内に発症している<sup>6)</sup>。

糖尿病と膵癌の関連を調べた疫学的研究では、10年以上の糖尿病歴を有するものは膵癌の相対的危険度が50%増加し、罹病期間と膵癌の相対危険度は相関すると報告されている<sup>11)</sup>。その他にも糖尿病で相対危険度(RR)が2.1(95%CI:1.6~2.8)<sup>12)</sup>、2.89(95%CI:1.71~4.86)<sup>13)</sup>、特にインスリン治療を必要とした症例ではRR6.49(95%CI:

2.28~18.48)<sup>13)</sup>とかなりの高値を示すことから、糖尿病と膵癌は密接な関連があると推測される。

糖尿病が膵癌のリスクファクターであるのか、随伴症状であるのかは以前から多くの議論がなされてきた。膵癌が2次的に糖尿病を発生させるメカニズムとしては、膵癌による膵管閉塞で上流膵の萎縮、随伴性膵炎を生じ、β細胞機能障害をきたし糖尿病を発症するとの経路、あるいは膵癌による未知の因子によりインスリン生成障害やインスリン感受性低下により耐糖能異常や糖尿病を生じるとの考え方がある<sup>14)</sup>。一方、糖尿病が膵癌を発生するメカニズムとしては、高血糖が膵β細胞を刺激し、細胞増殖促進作用を有するインスリンの過分泌を生じ、膵導管細胞の癌化に関与するとの考え方である<sup>15)</sup>。さらに、膵癌細胞がインスリン様成長因子-1(IGF-1)を過剰発現させ、発癌に関与するとの報告もみられる<sup>16)</sup>。

#### 2) 膵炎

各国の疫学調査からは慢性膵炎の1~5%に膵癌が合併することが知られており、また慢性膵炎における膵癌発生リスクは一般人口の8~26倍と高い<sup>17)</sup>。

本邦における膵癌患者の既往歴を調査した報告では急性膵炎2.6%、慢性膵炎2.6%、膵石0.5%となっており、糖尿病ほどに高頻度ではないものの、その関連が窺われる<sup>9)</sup>。本邦における慢性膵炎の長期予後調査においても、慢性膵炎患者では悪性腫瘍になりやすく、とくに膵癌の発生が多いとされている。また、若年発症で罹病期間が長期にわたる慢性膵炎では膵癌の発生率が高いと報告されている<sup>18)</sup>。

#### 3) 前癌病変

最近、膵癌の前癌病変としてPanIN、膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)と膵嚢胞が注目を集めている。PanIN分類の膵管病変は画像上描出困難な細径膵管病変が対象<sup>19)</sup>であり、一般的には膵癌早期診断への手掛かりとなるような病変ではない。IPMNは従来、粘液産生膵癌<sup>20)</sup>あるいは粘液産生膵腫瘍<sup>21)</sup>として知られてきた疾患である。それ自体がhyperplasia-adenoma-carcinoma sequenceを有し悪性化する腫瘍として知られてい

る<sup>21)</sup>が、最近では通常型の膵癌を合併しやすいことが報告されている<sup>22)</sup>。また、膵嚢胞や主膵管拡張を有する患者で膵液細胞診にて精査することにより上皮内癌を発見したとの報告<sup>23)</sup>、膵嚢胞の経過観察中に年率0.5%の頻度で膵癌を発見したとの報告<sup>24)</sup>、また膵嚢胞とIPMNの経過観察中に年率0.86%の頻度で膵癌を発見したとの報告<sup>25)</sup>があり注目される。このようにIPMNや膵嚢胞は膵癌のハイリスクグループとして重要である。

#### 4) 生活習慣

膵癌の発生に遺伝的要素の占める割合は約10%と考えられており、環境要因の果たす役割は大きい<sup>26)</sup>。最近の疫学研究では喫煙、飲酒、コーヒー、緑茶、肥満、運動、食事などの生活習慣と膵癌リスクとの関連が報告されている。

##### (1) 喫煙

多くの疫学的研究では喫煙は膵癌発症の危険率を増加させると報告されている<sup>6)</sup>。喫煙による膵癌リスクの上昇はコーホート研究で1.3~3.9倍、症例対照研究で1.5~5.0倍<sup>27)</sup>であった。禁煙にともなう膵癌リスクの低下<sup>27)</sup>や禁煙後年数が長いほど膵癌死亡リスクが有意に低下するとの報告も見られる<sup>28)</sup>。日本における膵癌発生のうち、喫煙に起因すると考えられた割合は男性で22%と推定され、禁煙によって1年間で2200人の膵癌死亡を予防できるとの報告もある<sup>29)</sup>。膵癌発生における遺伝子多型と喫煙との相互作用をみた論文も最近報告されている<sup>30)</sup>。

##### (2) 飲酒

過度の飲酒が膵癌のリスクを上昇させるとの研究もある<sup>31)</sup>が、飲酒と膵癌の発生は疫学的根拠が不十分<sup>27)</sup>、あるいは因果関係を認めないとする報告もある<sup>32)~34)</sup>。アルコールは膵臓癌のリスクファクターと考えられる慢性膵炎の原因となることから何らかの関与が推定される。

##### (3) 食事・嗜好品

膵癌発生の30%が食事に起因すると推定している報告がある<sup>35)</sup>。肉類摂取が膵癌リスクと関連があると多くの報告がある<sup>27)</sup>。ビタミンCや食物繊維の摂取は膵癌のリスクと負の関連が示されており野菜や果物の摂取は予防的に働くものと考え

られる。以前にはコーヒー摂取が膵癌リスクを上昇させるとの報告がなされた<sup>36)</sup>が、最近は否定的である<sup>27)</sup>。しかし、1日4杯以上のコーヒーを摂取すると膵癌のリスクが上昇するとの報告がある<sup>29)</sup>。その他に飽和脂肪酸の摂取、過度の肥満は膵癌リスクを高めるが、適度の運動は膵癌リスクを減少させると報告されている<sup>29)</sup>。

#### 5) 膵癌家系

遺伝性素因が関与する膵癌は全膵癌の5~10%とされる<sup>4)</sup>。膵癌家系として知られている主なものは、遺伝性膵炎、MEN1型、グルカゴノーマ症候群、Gardner症候群、familial atypical multiple mole melanoma syndrome (FAMMM)、BRCA2変異による遺伝性乳癌、Peutz-Jegher syndrome (PJS)、Ataxia teleangiectasia症候群などがある<sup>9)</sup>。遺伝性膵炎は、同一家系に2世代以上にわたり複数の膵炎患者がいて、若年発症で胆石やアルコールの関与がない膵炎と定義される。最近、カチオニックトリプシノーゲン遺伝子が原因遺伝子と同定された。このような遺伝性膵炎患者の膵癌発症危険率は健常人の53倍と報告されている<sup>8)</sup>。また、本疾患の喫煙者は非喫煙者にくらべ約20歳早く膵癌を発症するとの報告もある<sup>37)</sup>。若年発症膵炎では、膵炎の罹病期間が長期間にわたることから膵癌発生率が高いとされる<sup>3)</sup>。FAMMMは家族性悪性黒色腫と関連した疾患でgerm lineでのp16の変異が関係している。p16の機能障害を生じる変異の家系では膵癌発生の危険度は健常人の22倍との報告がある<sup>38)</sup>。

## II 膵癌早期診断への戦略

### 1. 予後良好な膵癌

予後良好な膵癌としては、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)<sup>39)</sup>や粘液嚢胞腺癌 (MCN)<sup>40)</sup>における非浸潤癌とERCP下細胞診や偶然に顕微鏡的に診断された上皮内癌<sup>24)</sup>があげられる。一方、通常経験される大部分の浸潤性膵管癌において以前から予後良好とされるものに2cm以下の小膵癌 (TS1膵癌)<sup>41)</sup>があるが、一方でTS1膵癌は必ずしも予後良好とはいえないとの報告もなされてきた。全国膵癌登録<sup>9)</sup>において明らかにされてきたTS1膵癌の特徴として、分化度の高い腺癌の占

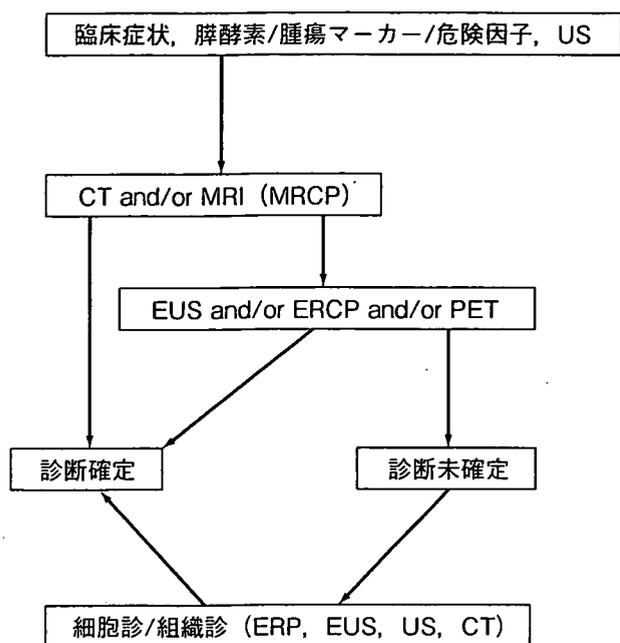


Figure 1. 膵癌診療ガイドライン2006による膵癌診断のアルゴリズム<sup>3)</sup>

める割合が高いこと、切除されれば2cm以上のより大きな膵癌に比べて5年生存率は格段に良好であること、患者背景として女性、高齢者、検診後の精密検査による発見、糖尿病増悪、腹痛や黄疸などの初発症状、などが多く認められると報告されている。予後との関連をみると、無症状で発見された場合が最も良好で、腹痛がこれに続き、黄疸や背部痛で発見された場合は有意に不良と報告されている。また、腫瘍マーカーはスクリーニングとしての役割は期待できないとしている。このような解析結果から膵癌の早期診断目標として無症状、あるいは（一過性）腹痛患者の中から膵癌のスクリーニングをいかに効率よく行うかが課題と考えられる。

## 2. 膵癌診断のアルゴリズム

膵癌の診断には多くの画像診断法が用いられてきたが、昨年公表された膵癌診療ガイドライン<sup>3)</sup>では効率的、かつ精度の高い膵癌の診断方法を目標として膵癌診断のアルゴリズム (Figure 1) が提唱されている。

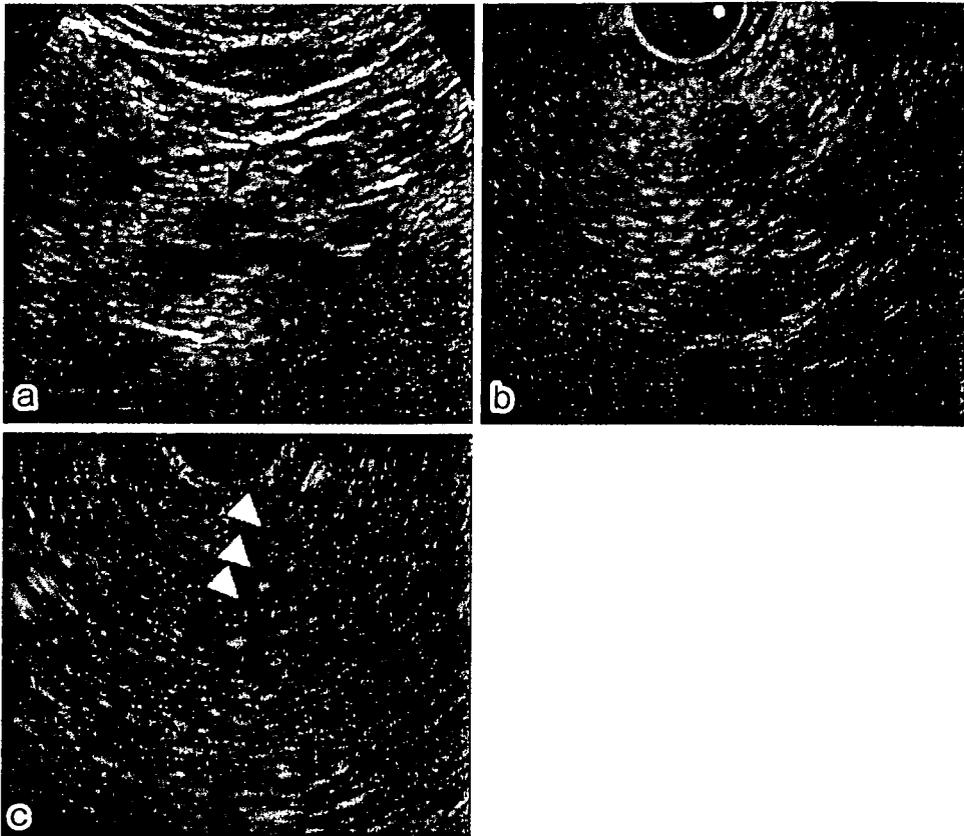
このガイドラインによると、まず膵癌診断のきっかけとしては、他に原因のみられない腹痛、

腰背部痛、黄疸、体重減少などの臨床症状、急激な糖尿病（糖代謝障害）の発症や悪化、血中膵酵素やCA19-9を含む腫瘍マーカーの上昇、複数のリスクファクター、腹部超音波検査による主膵管拡張や小嚢胞などの間接所見、などが重要とされている。これらの異常が見られた時にはCT検査をはじめとする検査を行うことが強く勧められている。しかし、一時的な腹痛を除く有症状群や腫瘍マーカーなどの検査値の異常は進行癌で見られることが多く早期診断には適していないと考えられる<sup>5)42)</sup>。

USやCT（必ず造影CTを含む）で膵癌が疑われ、これらの画像所見などから質的診断が可能であれば、さらなる画像検査は必要でない。たとえば膵に腫瘤性病変があり、肝転移を示唆する多発腫瘤や大量の腹水がある場合には患者への負担も考慮し、これ以上の画像診断法が実施されないこともある。

しかし、質的診断に至らない場合にはMRI (MRCP), EUS, ERP, 必要に応じてPETなどの検査を組み合わせ総合的に診断される。TS1膵癌では画像診断法によっては腫瘤自体の描出が困難なこともあり注意を要する。US, CT, EUS, MRI, PETなどの画像診断法を比較した幾つかの報告では、小膵癌の診断には現時点ではEUSが最も診断能（腫瘤描出能）が高いが、US, CT, MRI, PETは限界がある<sup>41)43)~45)</sup>。しかし、最近普及してきた造影エコーやMRIにおける拡散強調画像では小腫瘤の検出感度が高いと報告されている<sup>46)47)</sup>。

膵臓は深部にあり、従来から組織採取困難な臓器として知られてきた。ガイドライン<sup>3)</sup>によれば、各種の画像検査法により膵腫瘤の質的診断がつかない症例で、治療開始にあたり組織、もしくは細胞診が必要な場合には確定診断法としてERCP下膵液細胞診、US/CT/EUSガイド下穿刺吸引法などがあり、患者と施設の状況から適切な方法を用いる、とされている。2cm以上の大きな膵癌の病理組織学的診断はいずれの方法でも比較的高い診断能が得られるが、小膵癌の診断には描出能の観点からもUS/CTガイド下穿刺吸引法には



**Figure 2.** 超音波検診にて発見されたpTSl (径11mm) 膵癌 (a) USでは膵体部に低エコー腫瘍の存在が疑われた。(b) EUSでは膵内に辺縁不整な低エコー腫瘍が明瞭に描出された。(c) EUS-FNAにて膵管癌の確定診断が得られ手術が実施された。白矢頭は穿刺針を示す。

限界がある。2cm以下の小膵癌の確定診断にはEUSガイド下穿刺吸引法 (Figure 2)<sup>41)48)</sup>が効率的であるが、小膵癌や膵上皮内癌の診断にERCP下膵液細胞診<sup>24)</sup>が有用なこともあり、積極的に活用すべきであると考えられる。

### 3. 膵癌早期診断への新しい試み

膵癌の早期診断、いい換えれば膵内に限局したTS1膵癌や上皮内癌の診断には、無症状、あるいは(一過性の)腹痛患者の中から膵癌のスクリーニングをいかに効率よく行い、迅速かつ正確に確定診断するかが課題である。そのためには、膵癌のハイリスク群 (Table 1) を強く意識したプログラムを設定し、早期診断に見合った画像診断体系を構築しなければならないかの試みについて紹介する。

三原らは集団検診からみた膵癌の早期発見について検討している<sup>49)</sup>。それによると1983年から

2003年までの20年間の受診者は1306497名(実質312753名)で、膵癌114例を含め肝臓癌、胆嚢癌、腎細胞癌など1333例(対延べ受診者発見率0.10%)の悪性腫瘍がされ、膵臓癌の発見率は対延べ受診者0.009%、対実質受診者0.04%であったと報告している。膵癌114例のうち切除56例(切除率49.1%)で、その内訳は管状腺癌は34例、その他の癌22例であった。管状腺癌切除例でのPTSl, stage I+IIはともに20%弱、5生率11%であった。一方、管状腺癌以外の膵癌の予後は5生率66.5%と比較的良好であった。これらの結果を踏まえ著者らは、超音波検診は膵癌発見のためのスクリーニングとしては有用であるが、他臓器の癌に比べ偽陰性癌が多いことから、診断精度を上げることと膵管拡張や膵嚢胞を初回指摘時には原則全例精査すること、見逃しを防ぐ簡便な方法としてエラスターゼIの測定を導入し